

DESARROLLO DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS. DEL LABORATORIO AL PACIENTE

Luis Alejandro Barrera¹

Resumen

El advenimiento de la biotecnología moderna originó grandes expectativas sobre su posibilidad para ayudar a cerrar las brechas tecnológicas entre países desarrollados y en vía de desarrollo. La generación de productos biotecnológicos en nuestro país y en otros en vía de desarrollo no ha prosperado como pudiera haber sido posible, en parte por el atraso tecnológico y en parte porque la investigación que se hace en las universidades es lenta, no hay capital de riesgo para invertir en desarrollo de esos medicamentos que usualmente son muy costosos y toman muchos años entre su descubrimiento y su aprobación para mercadearlos. En nuestro país solo recientemente unas pocas universidades están preparando profesionales con suficientes competencias, mentalidad y entrenamiento suficiente para diseñar y producir medicamentos biotecnológicos que cumplan los estándares de las agencias regulatorias tanto de Estados Unidos como de Europa. Los biosimilares crearon una nueva ventana de oportunidad para disminuir precios y generar industria propia, pero garantizar la eficacia y seguridad de los medicamentos debe primar sobre cualquier otro interés de tipo económico o comercial y se requieren procesos rigurosos de evaluación de la composición, seguridad y efectividad del candidato a biosimilar frente al producto de referencia. Las universidades en los países en vías de desarrollo tienen un importante rol que desempeñar en la preparación de profesionales competentes, que tengan sensibilidad social para el desarrollo de nuevos y mejores medicamentos y métodos de diagnóstico accesibles, basados en la biotecnología, para los pacientes especialmente en materia de medicamentos huérfanos.

Palabras clave:

Medicamentos biotecnológicos, laboratorio, paciente, farmacéuticas.

¹ M. Sc., PhD. Profesor Emérito Universidad Javeriana. Investigador Emérito. Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología de Colombia. Jefe Clínica Errores Innatos Hospital San Ignacio. Bogotá.

DEVELOPMENT OF BIOTECHNOLOGICAL'S MEDICINES. FROM THE LABORATORY TO THE PATIENT

Abstract

The advent of modern biotechnology raised great expectations about its possibilities to close the technological gap between developed and developing countries. Production of biotechnological medicines in Colombia and other developing countries as well, has not prospered as expected; partly due to scarce availability of advanced technology, limited research facilities, slow administrative processes in the universities and lack of investors interested in risking capital to develop those very expensive products in the universities. As a rule, medicines, face a lengthy process between discovery, approval and further launching to the market. Only recently, a few Colombian universities are forming professionals with skills, mental attitude and enough training to design and produce biotechnological medicines that meet the standards of regulatory agencies, both in the United States and Europe. Biosimilar products are a new window of opportunity to reduce prices and generate their own industry, providing that efficacy and safety prevail over financial interests. As mentioned earlier, a goal of our educational institutions should be, preparing skillful and socially sensible professionals competent enough to develop new and better medicines – hopefully orphan drugs- using affordable diagnostic biotechniques.

Keywords:

Biotechnological medicines, laboratory, patient, pharmaceutical.

De la investigación a la aplicación en Salud

La biotecnología moderna, basada en el uso de la biología molecular, es un campo relativamente reciente, intensivo en conocimiento, que tuvo su origen en laboratorios no muy costosos, forjada por investigadores generalmente jóvenes, que identificaron una necesidad y usando las últimas herramientas de la ingeniería genética, desarrollaron métodos capaces de producir bienes de consumo como fármacos, mejores especies vegetales y animales y compuestos de interés industrial como por ejemplo medicamentos, vacunas, alimentos y productos para el tratamiento de residuos.

En materia de medicamentos es pertinente anotar que la industria biotecnológica es una de las más rentables. Sin embargo, entre los 15 mayores productores

de medicamentos del mundo, no aparece ningún país latinoamericano.

La biotecnología y otras nuevas tecnologías intensivas en conocimiento como la bioinformática, en un primer momento se vieron como las grandes posibilidades para que los países en vía desarrollo las usaran para cerrar parte de la brecha tecnológica y económica que los separa de los países altamente industrializados.

Pero para que la biotecnología surja realmente como una industria rentable, se requiere escoger un producto altamente competitivo, que responda a una necesidad sentida, que tenga una gran demanda, que sea comercializable a gran escala, a precios que subvencionen los cuantiosos costos de su desarrollo. El margen de ganancia de cada unidad del producto, será inversa-

mente proporcional al número de unidades que se vendan, por lo tanto el tamaño del mercado, es altamente estratégico para el éxito industrial.

Desde el punto de vista social la biotecnología podría también usarse para que usando técnicas muy eficientes, resolver problemas de comunidades desprotegidas, concentrando los esfuerzos en producir a precios reducidos, bienes que respondan a una necesidad propia de los países o comunidades de bajos recursos o desprotegidas. Este es un objetivo deseable de lograr mediante la aplicación de la biotecnología en sectores sin ánimo de lucro, cuando, la llamada Big-pharma no considere atractivo el negocio, o cuando los precios del mercado sean muy altos para la capacidad de compra en países o en comunidades en vía de desarrollo.

Enfermedades Raras: Una posibilidad para la biotecnología en países en vía de desarrollo

Con respecto a las enfermedades raras, su principal característica, como su nombre lo indica, es que son muy poco frecuentes, las más comunes tienen una prevalencia de 1/2000 personas y para algunas solo se han identificado muy pocos casos en el mundo. Para algunas de ellas, por ejemplo aquellas en la cual su prevalencia es alrededor de 1 en un millón, el número de pacientes en Colombia es alrededor de cincuenta y en el mundo se calcularía no llega a más 7.500 personas. Para las enfermedades de una prevalencia menor a 1 en 100.000 el número posible de pacientes globalmente sería de 75.000 personas distribuidas en los cinco continentes y la mayoría estarían en India, China, África y en los países de Latinoamérica, en los que la población es más numerosa pero en los cuales con pocas excepciones sus habitantes tienen muy limitada capacidad de compra de medicamentos. Los países que tienen más capacidad de compra como los de Norteamérica, Europa y Japón que tienen más dinero para invertir en compra de medicamentos, su población crece menos, son los grandes

productores de medicamentos, tienen mecanismos de regulación muy estrictos para el control de medicamentos, lo cual implica que para tener éxito en el negocio de los medicamentos huérfanos, se deben tener canales de distribución idealmente en los países desarrollados y no desarrollados.

Medicamentos Huérfanos

Los medicamentos huérfanos son compuestos farmacéuticos en cuya producción y comercialización la industria farmacéutica no tiene mucho interés, pues están destinados a tratar un número muy reducido de pacientes que sufren enfermedades raras o las enfermedades olvidadas. Una enfermedad rara es cualquier enfermedad que afecta solo un porcentaje muy bajo de la población. Las enfermedades olvidadas son prevalentes solo en los países pobres en los que la capacidad de compra de medicamentos es muy baja. Estos dos tipos de enfermedades se consideran huérfanas en lo que se refiere a la producción de medicamentos porque tienen poco interés comercial para una industria acostumbrada a grandes ganancias. Para ilustrar la situación basta decir que el número de enfermedades raras es de más de siete mil y solo se han aprobado cerca de seiscientos medicamentos a pesar de leyes de estímulos existentes desde 1983 en Estados Unidos y en Europa desde 1999, para incentivar el desarrollo de estos medicamentos.

La mayoría de las enfermedades raras son de origen genético, por lo tanto los medicamentos más útiles para su tratamiento son los productos de la biotecnología como la terapia de reemplazo enzimático, terapia génica, chaperonas moleculares y la reparación de mutaciones *in situ*, etc., mediante las técnicas de edición de genes como la CRISPR- Cas9, que se espera comiencen a usarse en pocos años con fines clínico en humanos. (1).

Necesidad de Terapias para las Enfermedades Raras

Una enfermedad rara para quienes la padecen tiene características muy especiales tanto para el paciente como para su familia (2).

Por su baja frecuencia ordinariamente están descuidadas por los sistemas de salud, pues el énfasis de la salud pública se concentra usualmente para apoyar a aquellas enfermedades que son más frecuentes.

Estas enfermedades se enseñan muy poco en las escuelas de medicina y ordinariamente solo las más frecuentes reciben alguna atención.

Los medicamentos son escasos y cuando existen generalmente son muy costosos, difíciles de pagar aun en países desarrollados.

Generalmente son graves, discapacitantes, de por vida y por lo general solo uno de los miembros de la pareja puede trabajar, por cuanto el otro tiene que encargarse del cuidado de los hijos afectados.

Por ignorancia sobre lo que es la enfermedad genética, en gran parte de los casos el paciente y sus familias son discriminados socialmente.

En el caso de la enfermedad genética la mayoría de los médicos en los países en vías de desarrollo no están muy familiarizados con sus ayudas diagnósticas e interpretación, aun en metodologías que se conocen hace muchos años como los análisis enzimáticos, y especialmente con las pruebas moleculares disponibles para el diagnóstico. Aun cuando muchos especialistas conocen bien cómo usarlas adecuadamente el paciente no es remitido a donde ellos y se queda sin que se precise el diagnóstico. La falta de diagnóstico es fuente de sentimientos de culpa injustificados y problemas de pareja que llevan a la disolución de la familia. Por tanto precisar el diagnóstico así no haya tratamiento efectivo, es de gran importancia para poder brindarles el asesoramiento médico y genético adecuado. El entender la enfermedad, especialmente la genética, ayuda mucho a la salud mental de padres y hermanos de los individuos afectados, le puede facilitar al paciente una mejor inserción social y lograr un mejor nivel de vida. (2)

Posibilidades de la Biotecnología en el desarrollo de métodos de diagnóstico

La biotecnología permite tener métodos de diagnóstico muy útiles usando análisis de DNA (exomica, genoma completo), análisis de RNA o análisis de proteínas como los métodos inmunoenzimáticos. Estos exámenes que antes eran muy costosos, últimamente han bajado de precio considerablemente y seguirán siendo más baratos a medida que se popularice su uso. En muchos casos el problema es que el identificar una mutación en uno o varios genes con frecuencia da más información de la que se puede interpretar, por ejemplo la presencia de una mutación no necesariamente significa que el portador de ese defecto desarrollara la enfermedad, y con frecuencia no permite predecir si se presentara durante la infancia o la edad adulta. Sin embargo esas metodologías en manos de personas bien entrenadas en la parte clínica y genética son muy útiles y ahorran costos de diagnóstico y tratamiento.

Las enfermedades raras en su mayoría son de origen genético. A su vez, más del 70% de los medicamentos en el mercado para esas enfermedades son de origen biotecnológico. Los medicamentos biotecnológicos han ido acaparando cada vez el mercado. Entre los medicamentos biotecnológicos se encuentran hormonas, como la insulina, la hormona del crecimiento, la eritropoyetina, proteínas como el colágeno, enzimas por ejemplo para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, Fabry, mucopolisacaridosis, hemofilia, etc.

Los medicamentos desarrollados hasta ahora por biotecnología, como proteínas recombinantes, enzimas recombinantes, hormonas recombinantes y la terapia génica están entre los más costosos del mundo, y financiar su costo, se hace muchas veces restando recursos destinados a solucionar las necesidades de otras enfermedades que como las infecciosas a veces son muy frecuentes en la población general en países en vías de desarrollo.

Para fabricar un producto biotecnológico se requiere, a grandes rasgos, los siguientes requisitos: a) Manejo de las técnicas de biología molecular en cuanto a la identificación aislamiento y purificación de ácidos nucleicos (DNA y RNA. b) Manejo de las técnicas de cultivo celular en tejidos humanos, animales o vegetales. c) Síntesis y Clonación de vectores que permitan introducir material genético en las células que se van a emplear y métodos para identificar la pureza, calidad, seguridad y eficacia del producto.

Estas técnicas se enseñan ahora en la mayoría de las universidades que hacen investigación de buen nivel en biotecnología. Por lo tanto, es posible conseguir profesionales que conozcan los fundamentos de la preparación de productos biotecnológicos, pero llevar lo que se hace en el laboratorio a un medicamento apto para uso en humanos o animales, requiere tiempo, y recursos considerables. El desarrollo de un medicamento biotecnológico en el laboratorio lleva en promedio en la industria cuatro años, en nuestras condiciones de investigación en las universidades Colombianas el doble o más, especialmente por cuanto los procesos en el sector académico son mucho más lentos que en la industria.

Luego del desarrollo del producto en el laboratorio y los ensayos *in vitro* e *in vivo* en animales viene la etapa de los ensayos clínicos para los cuales se requiere tener cantidades apreciables del medicamento de alta pureza. Los ensayos fase uno en medicamentos de origen químico, no biotecnológicos, se hace en 20 a 38 personas sanas y tienen como fin determinar la seguridad y dosaje. Para los estudios fase se requieren entre 100 a 300 pacientes para evaluar la efectividad y efectos secundarios; los de fase tres son destinados a confirmar los estudios de efectividad y efectos secundarios, se hace en 100 a 3000 pacientes voluntarios. Luego viene la revisión y aprobación por la FDA o EMEA que puede tomar 2 a 3 años. El número de pacientes en enfermedades raras usualmente es mucho menor por la dificultad para conseguir pacientes. El proceso completo lleva entre doce a catorce años.

Una de las limitantes para la fabricación de productos biotecnológicos de utilidad clínica en Colombia, era que por lo general que las universidades no preparaban a los profesionales de las ciencias biomédicas en materia de propiedad intelectual, protección de las invenciones y buenas prácticas de manufactura. Esto ha estado cambiando y algunas universidades tienen oficinas de desarrollo tecnológico y propiedad intelectual que enseñan y asesoran a los investigadores y estudiantes en inteligencia de mercados, de patentes y otras formas de protección industrial. Al mismo tiempo, las industrias se están acercando más a las universidades para emprender proyectos conjuntos para el desarrollo de terapias, medicamentos o métodos de diagnóstico. En nuestro grupo de investigación tenemos patentes en expresión de proteínas, terapia génica, y se está gestionada una en chaperonas farmacológicas. Sin embargo, atendiendo a lo que se discutió anteriormente, esta etapa de laboratorio es solo el comienzo del proceso, pero para que esta investigación de laboratorio se convierta en un producto comercializable se requieren hacer todos los ensayos clínico tipo I, II y III y conseguir la aprobación de las agencias reguladoras, el INVIMA –en Colombia–, la FDA –de estados Unidos– o la EMEA –de Europa–.

Con respecto a los medicamentos para enfermedades raras, los ensayos clínicos se pueden hacer en pocos pacientes. Es posible conseguir la aprobación en estudios hechos en menos de 50 pacientes, pero los costos, aun en esas condiciones, pueden ser de cientos de millones de dólares, pues es necesario, incluir pacientes de distintas procedencias e idealmente de varios países, movilizarlos a sitios de referencia y pagar los costos de los familiares acompañantes durante el tiempo que dure el estudio. El desarrollo de un medicamento huérfano desde las fases de laboratorio y los ensayos clínicos se ha estimado en más de 800 millones de dólares, aun cuando con frecuencia se cuestiona esa cifra como muy por encima del costo real de los mismos.

Investigación en Biotecnología en las Universidades Colombianas

En los países desarrollados la mayoría de la investigación patentable se hace en la industria, en cambio en los países en vías de desarrollo, como Colombia, la generalidad de la investigación se hace en las universidades, donde se encuentra la mayor cantidad de investigadores con la adecuada preparación para llevar a cabo proyectos como los que hemos estado comentando.

Para la negociación de una tecnología es necesario por lo menos haber patentado o protegido la invención. La investigación con fines industriales en las universidades colombianas es bastante demorada con respecto a la industria. En primer lugar, gran parte de los dineros de investigación no provienen de las mismas universidades sino de dineros del gobierno o entidades financiadoras, las cuales tienen trámites de doce o más meses. Las prioridades en la escogencia de líneas y su continuidad dependen mucho de la disponibilidad de recursos y de las políticas de investigación de quienes manejan la ciencia, que en los últimos años en Colombia no han sido previsible, ni suficientes, para el desarrollo de investigación costosa como la biotecnológica, pues los recursos no aumentan o solo se incrementan muy poco, mientras la comunidad científica crece. De hecho muchos grupos con muy buena trayectoria se han quedado temporalmente sin recursos gubernamentales por esos vaivenes en la financiación. De unos pocos años para acá las universidades han hecho mucho énfasis en procurar la auto-sostenibilidad de los grupos de investigación, a través de la generación de productos transferibles o comercializables. Esta estrategia es muy prematura, primero porque aún no hay suficiente investigación susceptible de ser transferida al sector productivo, y segundo porque la mayoría de las patentes generadas aun en las mejores universidades del mundo, no producen retornos cuantiosos. Solo algunos inventos resultan exitosos comercialmente, y en cambio muchas patentes no logran comercializarse, y generan costos de obtención y mantenimiento para las universidades.

Por lo demás, pocos grupos están en posibilidad de ofrecer productos que sean suficientemente atractivos para que los grandes laboratorios se interesen en cofinanciar las etapas clínicas de un producto, que ya superó la experimentación realizada *in vitro* y en animales previos a los ensayos clínicos en sujetos humanos. Esto se puede hacer mediante el establecimiento de *spin offs* o licenciando las patentes al sector productivo, buscando que los réditos subsidien investigaciones posteriores. Hasta ahora las universidades salvo caso excepcionales, prefieren licenciar las tecnologías pues aun cuando es menos rentable, es más expedito y el retorno más rápido.

La experimentación en los laboratorios universitarios en nuestro medio está en desventaja con los proyectos realizados en la industria nacional o internacional que dedica suficientes recursos y personal para poder sacar adelante productos en el menor tiempo posible. Las universidades no tienen capital de riesgo para que los investigadores puedan hacer algunos ensayos o modificaciones que se requieren en esos procesos y que se deben hacer rápidamente. A falta de estos recursos oportunos y de fácil manejo, las investigaciones a veces se ven interrumpidas por carencia de fondos no muy cuantiosos pero que se requieren con urgencia en las líneas de investigación para solucionar imprevistos, hacer estudios de inteligencia de mercados, estudios de mercado necesarios para reorientar ciertas etapas de la investigación o decidir cuando y donde obtener las patentes. Conseguir estos recursos por concurso a través de proyectos financiados externamente, demora mucho tiempo y dificulta a los investigadores de las universidades, el poder competir con la industria biotecnológica.

Para sacar adelante un producto en el cual solo se han surtido las fases de laboratorio y se desea llevar a cabo todos los estudios clínicos en pacientes, una asociación entre universidad e industria sería el escenario ideal para los investigadores, con miras a asegurar recursos para terminar los estudios en un tiempo razonable.

Las universidades por lo general ven con mejores ojos el licenciamiento de las patentes, obviamente en etapas preclínicas, pero en circunstancias poco favorables para la universidad y los investigadores, porque el producto antes de los ensayos clínicos todavía está en una etapa muy incipiente y riesgosa para los inversionistas.

El investigador básico en general no tiene el entrenamiento ni la vocación para fungir como negociador de tecnología. Se requiere por lo tanto oficinas especializadas. Ya algunas universidades del país como por ejemplo la de Antioquia, del Norte y la Javeriana poseen oficinas que forman y ayudan a los investigadores en la selección de los temas y a decidir desde un principio si el proyecto ira a través de la publicación o patentamiento y los acompañan si se opta por esa vía. Esta ayuda es muy importante pues muchos investigadores publican antes de hacer los trámites correspondientes y arruinan ellos mismos la posibilidad de patentar sus invenciones, pues se pierde la novedad, requisito *sine qua non*, para tener derecho a la patente.

El investigador universitario está en una disyuntiva que a veces riñe en contra del patentar sus invenciones. El sistema Nacional de Investigación y las universidades le exigen que produzca resultados y en esta materia es más factible producir artículos y presentaciones en congresos los cuales le dan visibilidad y le permiten almacenar algunos puntos para ascender en los escalafones a corto plazo. El que decide escoger el camino de las patentes tendrá que esperar entre siete y diez años sin que tenga resultados concretos para avanzar en los escalafones, pues la sola solicitud de patente no le da puntos.

Cuando se tramita una patente, el dueño de la propiedad industrial y de los derechos patrimoniales es el titular de la patente, en este caso la Universidad. El investigador posee los derechos morales que le otorga la condición de autor, derecho perpetuo e inalienable. En Estados Unidos y en Europa la mayoría de las universidades les dejan a los investigadores alrededor de un 30% de las ganancias netas que producen sus

inventos, como estímulo para que sigan produciendo. En Colombia las políticas sobre distribución de regalías en un puñado de universidades que lideran el tema, son muy recientes y solo pocos investigadores se han beneficiado de esa forma de estímulo.

Ejemplos de medicamentos biotecnológicos susceptibles de desarrollar en Colombia

A. Terapia de Reemplazo Enzimático

Se basa en la producción de proteínas en células de bacterias, levaduras, hongos, animales superiores, células humanas o plantas en las cuales se ha insertado un gen para producir en grandes cantidades una proteína que reemplace la proteína deficiente en los pacientes. La primera alternativa es usar células que se reproducen fácilmente y a bajos costos como las bacterias y levaduras. Pero las proteínas de uso terapéutico en su mayoría son glicosiladas, condición necesaria para su captación por los tejidos. Las bacterias no glicosilan, y las levaduras producen proteínas que además de la cadena de aminoácidos tienen cadenas glicosiladas muy distintas de las proteínas humanas, por tanto generan reacciones inmunológicas no deseables. Esto hizo buscar una línea celular en la cual se pudiera introducir el gen humano «normal», para que produjera proteínas iguales a las humanas, tanto en su estructura como en su función. La compañía Genzyme desarrolló a escala comercial el uso de células de ovario de hámster, conocidas como células CHO para producir la primera enzima recombinante aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo I. Esta técnica cuyo monopolio estuvo en manos de esa compañía por muchos años ha servido para desarrollar tratamiento para otras siete diferentes enfermedades lisosomales. (3, 4). Posteriormente, la compañía Shire desarrolló un sistema de expresión en fibroblastos humanos sobre-expresados, con lo cual se esperaba que hubiera menos reacciones inmunológicas que las que se presentaban con la enzima producida en células CHO. Un alto porcentaje de los pacientes tratados con las enzimas recombinantes

producen anticuerpos que se han considerado como no neutralizantes de su actividad, pero hay investigadores que consideran que al reducir la producción de anticuerpos se podría disminuir las concentraciones de enzima necesaria para la terapia. Es bueno recordar que dados los altos costos de las enzimas cualquier reducción tiene un impacto muy importante para los pacientes y los sistemas de salud.

En una crisis que se presentó hace un par de años, por contaminación en la producción de las enzimas producidas usando la línea de células CHO, se suspendió por parte de la compañía Genzyme la producción por más de un año, de las enzimas tanto para la enfermedad de Gaucher como la de Fabry. Los pacientes que estaban en ese momento sometidos a esa terapia tuvieron que usar la enzima producida en fibroblastos y se encontró que esos pacientes no sufrieron mayores efectos adversos, es decir que las dos terapias eran intercambiables en caso necesario.

La TRE no ha sido útil para tratar enfermedades neurodegenerativas pues la proteína no atraviesa la barrera hematoencefálica. Para el tratamiento de las mucopolisacaridosis tipo I y tipo II se han ensayado varios métodos para que las enzimas penetren la barrera hematoencefálica mediante inyección intratecal, modificando la cadena glicosilada o usando receptores de insulina y transferrina ligados a la proteína y usando moléculas capaces de permeabilizar la barrera. Con esto se ha logrado incrementar la captación de la enzima por el cerebro, el efecto bioquímico es evidente, pero no se ha logrado comprobar los beneficios clínicos. (5)

Como ya se mencionó, una de las preocupaciones centrales es el precio muy alto de la terapia de reemplazo enzimático, especialmente para pacientes en países en vías de desarrollo. En parte esto se debe a que las tecnologías utilizadas hasta ahora en células de mamífero no son muy eficientes, y porque el número de pacientes con Gaucher tipo I, la segunda más frecuentes de las enfermedades lisosomales, que se podrían

beneficiar del tratamiento, se ha calculado en solo 10.000 en todo el mundo, según datos suministrados por la compañía Genzyme en informes relacionados con la comercialización de un inhibidor cuando este fue aprobado por la FDA, en el año 2014 (6).

Otro factor que influye en los precios es el de los monopolios u oligopolios, que pueden fijar los precios con ganancias que se creen exagerados hasta el punto de que compañías con muy pocos productos han crecido en forma tal que el incremento en ventas, capital y número de empleados de las compañías las han colocado entre las compañías biotecnológicas más exitosas en el mercado.

Se han buscado nuevos métodos de producción por ejemplo la enzima para tratar la enfermedad de Gaucher se está preparando en células de zanahoria en biorreactores no muy costosos o en plantas de maíz. En el Instituto de Errores Innatos del Metabolismo de la Universidad Javeriana, hemos incursionado en la preparación de enzimas recombinantes para el eventual tratamiento de las enfermedades de Morquio A y Hunter tanto en *E. Coli* como en levadura *Pichia Pastoris* no modificada y modificada (para que la glicosilación sea similar a la humana). Estos resultados ya han sido publicados en gran medida y otros susceptibles de patentamiento están en un estadio avanzado de las etapas de laboratorio. Pero como se ha mencionado llevar un producto de la investigación desde el laboratorio al paciente, es una tarea larga y costosa (7, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).

La compañía que produjo la primera enzima recombinante desarrolló también un inhibidor de síntesis de sustrato que tiene la ventaja de ser una píldora que se toma dos veces por día, en contraste con la enzima que se debe infundir dos veces por mes durante dos horas. Sin embargo el precio por paciente es superior usando el inhibidor que el precio del tratamiento con la enzima recombinante. Para la enfermedad de Gaucher existen tres enzimas recombinantes y dos inhibidores pero los precios no han bajado considerablemente.

B. Terapia Génica

La terapia génica ha sido la gran esperanza para la curación definitiva de estas enfermedades. La idea surgió a mediados de los años 60 tan pronto como se descubrió el mecanismo de acción de los virus, pero tuvo que esperar algunos años hasta tanto se desarrollaron los métodos para aislar y purificar los genes, replicarlos, introducirlos en un vector para transferirlos al paciente. (16, 17, 18).

El concepto que parecía bastante simple en un comienzo bien pronto puso de manifiesto que los mecanismos de defensa del organismo humano son demasiado sofisticados y que reconocen muy eficientemente lo que le es propio, y lo que es ajeno lo neutraliza rápidamente. El primer ensayo clínico se llevó a cabo en Estados Unidos, año 1992, en una paciente con inmunodeficiencia severa combinada, posteriormente se hizo un estudio en 20 niños con la misma enfermedad que respondieron muy bien a la terapia, pero tres de los cuales presentaron leucemia como resultado de la inserción del material genético. En el año 2002 un paciente de 18 años que tenía un defecto parcial de la enzima ornitina transcarbamilasa, enzima que causa un defecto en el ciclo de la urea, quien había logrado llevar una vida cercana a la normal durante todos esos años mediante dieta, se sometió a un ensayo de terapia génica y a los pocos días murió por una reacción anafiláctica producida por un error en la dosificación del vector y otros problemas que se conocieron posteriormente. Estos reveses detuvieron el avance vertiginoso que se venía haciendo en la terapia génica se extremaron las precauciones y regulaciones y se puso énfasis en el estudio de ciertos aspectos básicos que se sabía podían entorpecer el uso de la terapia, pero que no se habían presentado en los numerosos ensayos que se habían llevado a cabo tanto en animales como en sujetos normales y pacientes que habían sido sometidos a esa terapia (19, 20, 15).

Uno de los principales obstáculos a resolver es que la terapia génica tal como se ha practicado es temporal. Con la mayoría de los vectores virales y los vectores

químicos y físicos, el material genético no se incorpora en el genoma de las células, aun cuando con algunos vectores si se puede lograr la integración aleatoria del material genético, con el peligro de inserción en sitios no deseados.

Una vez se hace terapia génica por primera vez el organismo monta su repuesta inmune y en una segunda inyección dicha repuesta se potencia, lo cual impide que se hagan reinyecciones, es decir el procedimiento debe ser permanente.

Los vectores virales usados presentan problemas de toxicidad, inmunogenicidad, procesos inflamatorios, direccionamiento selectivo a ciertos tejidos por ejemplo hueso y tejido nervoso. (19).

Finalmente existe la posibilidad de mutagénesis insertional causada por la inserción del material genético en un sitio donde se localiza un gen activador o supresor tal como ocurrió en el ensayo clínico realizado en niños, que produjo el desarrollo de leucemia T en 3 de los 20 pacientes (21).

A pesar de todos estos reveses, se sigue insistiendo en superar los obstáculos y de momento hay cinco drogas para terapia génica aprobadas: dos en china, aprobadas en 2003, Gendicine y Oncoirine para cáncer de cabeza y cuello; uno aprobado en Rusia, en 2011, para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica y sus complicación, la isquemia de las extremidades.

El primer medicamento de terapia génica aprobado en Europa fue el Glybera para el tratamiento de la deficiencia de lipoproteína lipasa. Su costo estimado era de alrededor de \$1.4 millones USD. Los beneficios de la terapia se han ensayado hasta por seis años pero ofrecía la posibilidad de curación permanente. Por diferentes razones, en octubre de 2017, la compañía propietaria del Glybera tomó la determinación de no renovar la solicitud de autorización para mercadear el medicamento.

A comienzos 2017 se aprobaron dos terapias génicas por la FDA, una a Novartis Kymriah para el tratamiento de leucemia linfoblástica refractaria, en pacientes hasta de 25 años de edad que no responden a otros tratamientos; y otra, Yescarta, para tratamiento de linfoma de células B grandes, en adultos refractarios a otros tratamientos. Es muy probable que muy pronto lleguen esas terapias al país y que se comiencen a usar a pesar de su alto costo, tal como ha sucedido con la terapia de reemplazo enzimático, en cuyo uso Colombia es uno de los países en vía de desarrollo que más pacientes tiene en tratamiento, a pesar de que los precios han sido en el pasado aún mayores que en los de los países desarrollados.

C. Biosimilares

Es un fármaco de origen biotecnológico diseñado para tener propiedades similares a uno que ya ha sido previamente licenciado para uso en humanos conocido como producto innovador o de referencia. Se pueden fabricar una vez expira la patente del producto original. Los biosimilares son a los biotecnológicos lo que los genéricos son a los medicamentos de origen químico.(22, 23). El mercado de los biosimilares en el año 2024 se calcula que alcanzará la cifra de 21.4 billones USD, por lo cual está siendo visto como un área estratégica para la industria farmacéutica en todo el mundo. Estos medicamentos costarán aproximadamente un 30% menos que el medicamento de referencia, lo cual si se traslada al paciente y a los sistemas de salud son cifras muy considerables, dados los altísimos costos de los medicamentos biotecnológicos.

Los biosimilares por ser proteínas, son compuestos mucho más complejos que los genéricos. Su peso molecular es unas mil veces mayor. Los biosimilares por su complejidad durante el proceso de producción tienen muchas posibilidades de sufrir variaciones estructurales que alteran su inmunogenicidad y su efectividad. Por lo tanto se requiere el control cuidadoso de cada uno de los pasos en el proceso de producción para garantizar la reproducibilidad, seguridad y eficacia del producto. La calidad del producto final de-

pende de la atención, conocimiento y capacidad para reproducir cada una de esas etapas.

Para su aprobación en Estados Unidos y Europa se requiere que no haya diferencias significativas entre el producto biotecnológico de referencia cuya patente ya expiró y el biosimilar en términos de seguridad, pureza y potencia. El producto de referencia es aquel que ya fue aprobado para uso en humanos por la FDA o la EMEA.

Desde el 2010, en Estados Unidos se creó un camino abreviado para el licenciamiento de productos biológicos que sean intercambiables con productos de referencia (biosimilares) bajo los estándares de la FDA. La solicitud debe contener información demostrando lo siguiente.

Estudios que muestren que son virtualmente iguales en las diferentes estructuras de las proteínas, en las modificaciones postranscripcionales tales como fosforilación, glicosilación, etc. Los estudios de caracterización se deben hacer en diferentes lotes. Se debe además responder los siguientes cuestionamientos:

¿Utiliza el biosimilar el mismo mecanismo que el producto de referencia?

¿Es comparable en cuanto a la ruta de administración, los métodos de dosaje y fortaleza que el producto de referencia?

Para contestar esas preguntas se requieren estudios funcionales *in vitro* e *in vivo*. Los ensayos *in vitro* pueden incluir pero no deben limitarse solo a ensayos biológicos, de ligamiento y cinética enzimática. Los ensayo *in vivo* pueden hacerse en modelos animales de la enfermedad. Los datos en animales deben incluir estudios de toxicidad, farmacocinética y fármaco dinámica.

En términos generales la FDA espera que el que presenta un biosimilar para aprobación, incluya en la solicitud información demostrando que no hay diferencias clínicas significativas entre ese producto y el producto de

referencia en términos de seguridad, pureza y potencia. Como los estudios en animales no son completamente extrapolables a los humanos se espera que el proponente muestre estudios de PK and PD en sujetos humanos.

Acá solo se han delineado algunos de los requisitos exigidos. A criterio de la FDA, en algunos casos, se pueden obviar algunos de estos requerimientos, sin embargo es claro que el desarrollo y aprobación de biosimilares requiere también un alto nivel de investigación que obviamente es menor que el de los productos originales, pero que demanda rigurosidad y equipos de investigación y desarrollo en los laboratorios que se dediquen a su producción. Algunos creen que estos requerimientos son exagerados y entorpecen la introducción de nuevos productos biosimilares al mercado, aunque cualquiera que sea la política para estimular y favorecer el desarrollo de biosimilares y fomento de la industria en países en vía de desarrollo, debe tener como eje la constatación real de la eficacia y seguridad de los candidatos a biosimilares, lo cual solo se logra con investigación y buenas prácticas de manufactura muy rigurosas desde el punto de vista biotecnológico.

Las universidades deben por su parte formar profesionales con una mentalidad empresarial, basada en la responsabilidad social que tienen quienes han podido acceder a los niveles superiores de la educación. En el caso de las enfermedades huérfanas ante el poco interés comercial, la universidad puede y debe jugar un papel importante participando en consorcios para el desarrollo de investigaciones de medicamentos huérfanos y para preparar profesionales capacitados al más alto nivel con el objetivo de participar en el desarrollo de medicamentos biotecnológicos a precios accesibles para el paciente y para el sistema de salud de los países pobres.

Referencias

1. Schneller, J. L., Lee, C. M., Bao, G., & Venditti, C. P. Genome editing for inborn errors of metabolism: advancing towards the clinic. *BMC Med.* 2017; 15(1), 43. doi:10.1186/s12916-017-0798-4
2. Forman, J., Taruscio, D., Llera, V. A., Barrera, L. A., Cote, T. R., Edfjall, C., Henter, J. I. The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. *Acta Paediatr.* 2012;101(8): 805-807. doi:10.1111/j.1651-2227.2012.02705.x
3. Espejo, A. J., Malaver, L. F., Rodríguez, A., Cuaspa, R. d. P., Almeciga-Díaz, C. J., & Barrera, L. A. Recent Patents in Diagnosis and Treatment for Inborn Errors of Metabolism. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discover.* 2010; 4(2): 111-130. doi:<http://dx.doi.org/10.2174/187221410791196588>
4. Espejo-Mojica, Á. J., Alméjiga-Díaz, C. J., Rodríguez, A., Mosquera, Á., Díaz, D., Beltrán, L., . . . Barrera, L. A. Human recombinant lysosomal enzymes produced in microorganisms. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2015; 116(1): 13-23. doi:10.1016/j.ymgme.2015.06.001
5. Vogler, C., Levy, B., Grubb, J. H., Galvin, N., Tan, Y., Kakis, E., Sly, W. S. Overcoming the blood-brain barrier with high-dose enzyme replacement therapy in murine mucopolysaccharidosis VII. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(41): 14777-14782. doi:10.1073/pnas.0506892102
6. Macauley, S. L. Combination Therapies for Lysosomal Storage Diseases: A Complex Answer to a Simple Problem. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016; 13(1): 639-648.
7. Córdoba-Ruiz, H. A., Poutou-Piñales, R. A., Echeverri-Peña, O. Y., Algecira-Enciso, N. A., Landázuri, P., Sáenz, H., & Barrera-Avellaneda, L. A. Laboratory scale production of the human recombinant iduronate 2-sulfate sulfatase-Like from *Pichia pastoris*. *African Journal of Biotechnology.* 2009; 8(9).
8. Landázuri, P., Poutou-Piñales, R. A., Acero-Godoy, J., Córdoba-Ruiz, H. A., Echeverri-Peña, O. Y., Sáenz, H. & Barrera-Avellaneda, L. A. Cloning and shake flask expression of hIDS-Like in *Pichia pastoris*. *African Journal of Biotechnology,* 2009; 8(12): 2871-2877.
9. Rodríguez, A., Espejo, A. J., Hernández, A., Velásquez, O. L., Lizaraso, L. M., Córdoba, H. A., Barrera, L. A. Enzyme replacement therapy for Morquio A: an active recombinant N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase produced in *Escherichia coli* BL21. *J Ind Microbiol Biotechnol.* 2010; 37(11): 1193-1201. doi:10.1007/s10295-010-0766-x
10. Rodríguez-López, A., Almeciga-Díaz, C. J., Sanchez, J., Moreno, J., Beltrán, L., Díaz, D., Barrera, L. A. Recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) produced in the methylotrophic yeast *Pichia pastoris*. *Sci Rep.* 2016; 6: 29329. doi:10.1038/srep29329

11. Tomatsu, S., Almeciga-Díaz, C. J., Barbosa, H., Montano, A. M., Barrera, L. A., Shimada, T., Orij, T. Therapies of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2013; 1(10): 805-818. doi:10.1517/21678707.2013.846853S
12. Tomatsu, S., Almeciga-Díaz, C., Montaña, A., Yabe, H., Tanaka, A., Dung, V. C., Orij, T. Therapies for the bone in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2015; 114(2): 94-109. doi:10.1016/j.ymgme.2014.12.001
13. Tomatsu, S., Mackenzie, W. G., Theroux, M. C., Mason, R. W., Thacker, M. M., Shaffer, T. H., Orij, T. Current and emerging treatments and surgical interventions for Morquio A syndrome: a review. *Res. Rep. Endocr Disord*. 2012; (2): 65-77. doi:10.2147/rred.s37278
14. Tomatsu, S., Montano, A. M., Oikawa, H., Smith, M., Barrera, L., Chinen, Y., . . . Orij, T. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011; 12(6): 931-945. doi:1389-2010/11 \$58.00+.00
15. Tomatsu, S., Sawamoto, K., Shimada, T., Bober, M. B., Kubaski, F., Yasuda, E., Orij, T. Enzyme replacement therapy for treating mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome): effect and limitations. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2015; 3(11): 1279-1290. doi:10.1517/21678707.2015.1086640
16. Ferrua, F., & Aiuti, A. Twenty-five years of gene therapy for ADA-SCID: from "bubble babies" to an approved drug. *Hum Gene Ther*. 2017. doi:10.1089/hum.2017.175
17. Flotte, T. R. Gene therapy: the first two decades and the current state-of-the-art. *J Cell Physiol*. 2007; 213(2): 301-305. doi:10.1002/jcp.21173
18. Gutiérrez, M. A., García-Vallejo, F., Tomatsu, S., Ceron, F., Almeciga-Díaz, C. J., Domínguez, M. C., & Barrera, L. A. [Construction of an adenoassociated, viral derived, expression vector to correct the genetic defect in Morquio A disease]. *Biomedica*. 2008; 28(3): 448-459.
19. Almeciga-Díaz, C. J., Montano, A. M., Tomatsu, S., & Barrera, L. A. Adeno-associated virus gene transfer in Morquio A disease - effect of promoters and sulfatase-modifying factor 1. *Febs j*. 2010; 277(17): 3608-3619. doi:10.1111/j.1742-4658.2010.07769.x
20. Keeler, A. M., ElMallah, M. K., & Flotte, T. R. Gene Therapy 2017: Progress and Future Directions. *Clin Transl Sci*. 2017; 10(4): 242-248. doi:10.1111/cts.12466
21. Wirth, T., Parker, N., & Yla-Herttuala, S. History of gene therapy. *Gene*. 2013; 525(2): 162-169. doi:10.1016/j.gene.2013.03.137
22. Farhat, F., Torres, A., Park, W., de Lima Lopes, G., Mudad, R., Ikpeazu, C., & Abi Aad, S. The Concept of Biosimilars: From Characterization to Evolution-A Narrative Review. *Oncologist*. 2017. doi:10.1634/theoncologist.2017-0126
23. Moorkens, E., Vulto, A. G., Huys, I., Dylst, P., Godman, B., Keuerleber, S., Simoons, S. Policies for biosimilar uptake in Europe: An overview. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0190147. doi:10.1371/journal.pone.0190147

Fecha de recibido: 21 de enero de 2018

Fecha de aprobado: 31 de enero de 2018

Correspondencia:

Luis Alejandro Barrera • abarrera@javeriana.edu.co